

# Ergebnisse einer deutschlandweiten Befragung zum derzeitigen chirurgischen Vorgehen bei Zervixkarzinom im Frühstadium NOGGO MONITOR 11

Robert Armbrust<sup>a, b</sup> Frank Chen<sup>a, b</sup> Rolf Richter<sup>a, b</sup> Mustafa Zela Muallem<sup>a, b</sup>  
Alexander Mustea<sup>c</sup> Bernd Holthaus<sup>d</sup> Jalid Sehouli<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin, der Humboldt-Universität zu Berlin und des Berliner Instituts für Gesundheit, Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; <sup>b</sup>Humboldt-Universität zu Berlin und Berliner Institut für Gesundheit, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland; <sup>c</sup>Klinik für Gynäkologie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland; <sup>d</sup>Klinik für Gynäkologie, Kardinal von Galen Kliniken Damme, Arbeitsgruppe Gynäkologische Endoskopie, Damme, Deutschland

## Schlüsselwörter

Onkologie · chirurgische Onkologie

## Zusammenfassung

Die minimalinvasive Chirurgie (MIC) ist mittlerweile das Standardverfahren bei frühem Zervixkarzinom (early stage cervical cancer, ECC). Die kürzlich veröffentlichte LACC-Studie zeigte jedoch ebenso wie andere Untersuchungen, dass die MIC in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) gegenüber der offenen radikalen Hysterektomie unterlegen ist. Diese Ergebnisse lösten eine breite Debatte über die beste chirurgische Vorgehensweise bei ECC aus. Mit der vorliegenden Befragung sollten erste Erkenntnisse nach der Veröffentlichung gewonnen werden. Dazu führten die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) eine bundesweite digitale Befragung unter 186 gynäkologischen Krebszentren durch. Mithilfe von SPSS wurden deskripti-

ve statistische Kennzahlen ermittelt und t-Tests durchgeführt. Die meisten Zentren hatten eine hohe Expertise und/oder Erfahrung in der Behandlung von ECC und waren über die Ergebnisse der LACC-Studie sehr gut informiert. Die Qualität und die wissenschaftliche Bedeutung der Studie wurden als sehr gut/gut eingestuft. Trotzdem würden immer noch 40 % keine Umstellung der Standardbehandlung auf eine offene Operation vornehmen. Zentren mit höherem Fallvolumen, die zudem an klinischen Studien teilnahmen, waren eher bereit, die Behandlung umzustellen. Diese Befragung gibt Einblicke zu den überraschenden Ergebnissen der kürzlich veröffentlichten Studien zum chirurgischen Vorgehen bei ECC. Wie es scheint, ist die Notwendigkeit zukünftiger Studien und möglicher Erklärungen für die unerwartet schlechteren Outcomes in der MIC-Gruppe weiterhin hoch.

© 2021 Die Autoren

## Einleitung

Das chirurgische Vorgehen bei frühem Zervixkarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten stark weiterentwickelt und verändert. Es wurden verschiedene Klassifizierungen der radikalen Hyster-

ektomie entwickelt [1] und die Operationstechniken selbst, wie beispielsweise nervenschonende Techniken [2] oder die Einführung der Sentinel-Lymphadenektomie, wurden neu definiert [3]. Die minimal-invasive Chirurgie (MIC) ist in Deutschland und Europa zur chirurgischen Standardbehandlung der Wahl gewor-

den und wurde von vielen Leitlinien (wie etwa den ESGO-Leitlinien [4]) empfohlen. Im Februar 2018 wurden jedoch im Rahmen der SGO (Society of Gynecologic Oncology)-Tagung erstmals die Ergebnisse der so genannten LACC-Studie (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) vorgestellt; auf diese folgte eine zweite Studie, deren Ergebnisse im Juni 2018 auf der ASCO (American Society of Clinical Oncology)-Tagung präsentiert wurden. Kurze Zeit später erfolgte die vollständige Veröffentlichung beider Studien [5]. Bei der LACC-Studie handelte es sich um eine große randomisierte kontrollierte klinische Multicenterstudie der Phase III, die zu überraschenden Ergebnissen kam: Sie zeigte, dass die minimalinvasive radikale Hysterektomie mit niedrigeren Raten des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens verbunden war als die offene abdominale radikale Hysterektomie. Darüber hinaus war die Rate von Lokalrezidiven und Fernmetastasen in der MIC-Gruppe ebenfalls höher. Bei den Maßen für die Lebensqualität und bei den Komplikationen bestanden bemerkenswerterweise keine signifikanten Unterschiede, was in zwei weiteren Veröffentlichungen gezeigt wurde [5–7]. Eine zweite Analyse von Melamed et al. aus dem Jahr 2018 (US-amerikanische epidemiologische Datenbank SEER) ergab ebenfalls, dass die minimalinvasive radikale Hysterektomie bei Frauen mit Zervixkarzinom im Stadium IA2 oder IB1 mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert war als die offene Operation [8]. In der Folge stellten viele Zentren die Standardtherapie in Frage und nahmen bereits eine Umstellung vor. Die veröffentlichten Ergebnisse und ihre möglichen Auswirkungen führten jedoch auch zu sehr kontroversen Diskussionen, die sich in diversen Stellungnahmen und Empfehlungen verschiedener Arbeitsgruppen in der gynäkologischen Onkologie widerspiegelten, wie zum Beispiel der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) sowie der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie [9, 10]. Allerdings ist wenig darüber bekannt, wie diese Ergebnisse in den klinischen Alltag überführt wurden.

Daher führten die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) kurz nach der Volltextveröffentlichung der oben genannten Studie eine deutschlandweite Befragung durch, um erste Erkenntnisse zu gewinnen. Primäres Ziel dieser Befragung war es, Informationen über die derzeitige Praxis der chirurgischen Behandlung von Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom in Deutschland zu gewinnen. Sekundäre Ziele waren die Wahrnehmung der LACC-Studie und ihre Auswirkungen auf den klinischen Alltag.

## Material und Methoden

Im November 2018 starteten die NOGGO und die AGE eine deutschlandweite Befragung unter gynäkologischen Abteilungen zum gegenwärtigen chirurgischen Standardvorgehen bei frühem Zervixkarzinom. Zu diesem Zweck wurde ein standardisierter digitaler Fragebogen per E-Mail an 200 gynäkologische Abteilungen in Deutschland verschickt. Die Nord-Ostdeutsche Gesell-

schaft für Gynäkologische Onkologie ist eine der größten Arbeits- und Studiengruppen für gynäkologische Onkologie in Deutschland und verfügt über eine Liste aller Zentren, die an Studien teilnehmen und aktive Mitglieder der Gesellschaft sind. Alle registrierten Zentren wurden kontaktiert und gebeten, den Fragebogen zu beantworten. Die Befragung wurde auf SurveyMonkey hochgeladen. Vier Wochen nach der ersten Einladung erhielten die Abteilungen eine Erinnerung. Am 28. Februar 2019 wurde die Aufnahme in die Studie geschlossen. Das Einladungsschreiben enthielt Hintergrundinformationen und eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der LACC-Studie sowie einen Link zur Originalpublikation von Ramirez et al. Jede Abteilung konnte nur einen Fragebogen beantworten.

Der Fragebogen war in 4 Abschnitte aufgeteilt. Das Format der Fragen war entweder ja/nein oder gliederte sich in vier bis fünf Antwortmöglichkeiten, wobei bei einigen Fragen auch Antworten in Form von Freitext möglich waren. Der erste Abschnitt beinhaltete grundlegende soziodemografische Informationen, aber auch Fragen zur Expertise der Zentren und zur Anzahl der Fälle von Zervixkarzinomen pro Jahr (Primärdiagnose, radikale Hysterektomien). Der zweite Abschnitt fragte nach dem gegenwärtigen chirurgischen Vorgehen (minimalinvasiv, offen abdominal, vaginal, robotergestützt oder kombiniert) der einzelnen Abteilungen in Bezug auf die Klassifikation der radikalen Hysterektomie und deren Indikation (gemäß der FIGO [Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique]-Klassifikation). Der dritte Abschnitt des Fragebogens umfasste spezielle Fragen zur LACC-Studie: Waren die Zentren über die veröffentlichten Ergebnisse (beispielsweise zum Überleben, zur Lebensqualität und zum chirurgischen Outcome) informiert und wie hatten sie von der Qualität und Zuverlässigkeit der Ergebnisse erfahren? Was sind mögliche Erklärungen und Gründe für die (teilweise) unerwarteten Ergebnisse?

Im letzten Abschnitt ging es um die Konsequenzen der berichteten Ergebnisse, und vor allem darum, ob die Standardbehandlung bereits umgestellt wurde und um die möglichen Gründe dafür, diese nicht zu umzustellen. Darüber hinaus wurden die Zentren um ihrer Einschätzung zur Notwendigkeit weiterer Studien zum chirurgischen Vorgehen bei Zervixkarzinom insgesamt und speziell in Deutschland gebeten.

Es erfolgte eine deskriptive statistische Analyse sowie eine logistische Regressionsanalyse. Für die statistische Analyse wurde die IBM SPSS Statistics Version 25 verwendet.

Alle Teilnehmer erteilten schriftlich ihre informierte Einwilligung. Darüber hinaus wurde die Befragung vom örtlichen Institutional Review Board (IRB) (Charité Universitätsklinikum Berlin) genehmigt; eine ethische Genehmigung war gemäß den geltenden lokalen Vorschriften jedoch nicht erforderlich.

## Genehmigung durch die Ethikkommission

Der vorliegende Artikel umfasst keine Studien mit menschlichen Probanden oder Tieren, die von einem der Autoren durchgeführt wurden.

**Tab. 1.** Detaillierte Angaben zur Expertise der teilnehmenden Zentren und Krankenhäuser

	JA	NEIN
Kenntnis der LACC-Ergebnisse	92 %	8 %
Teilnahme an klinischen Studien (chirurgisch/nicht-chirurgisch)	67 %/82 %	33 %/18 %
Zertifiziertes Brustkrebszentrum	78 %	23 %
Hohe Spezialisierung in gynäkologischer Onkologie	71 %	29 %
Zertifiziertes gynäkologisches Krebszentrum	63 %	37 %
Zertifikat über Minimal invasive Chirurgie (> MIC I)	39 %	61 %
Art des Krankenhauses	Universitätsklinik 21 % / Maximalversorger 29 %	kommunal 21 %, privat 18 %
Derzeitige Position	Chefarzt 51 % Oberarzt 41 % Assistenzarzt 8 %	

## Ergebnisse

Insgesamt füllten 186 Zentren den Fragebogen aus. Neun (9) Fragebögen wurden ausgeschlossen (Doppelbeantwortung) und ein Fragebogen enthielt keine Angaben, so dass 176 Fragebögen in die endgültige Analyse einbezogen wurden. Der Altersmedian der Befragten betrug 50 Jahre mit einer Spanne von 31 bis 74 Jahren und einer 25. und 75. Perzentile von 40 bzw. 56 Jahren. Der Medianwert der ärztlichen Berufserfahrung lag bei 22 Jahren (Spanne: 4 bis 40 Jahre, Quartile von 13 und 30 Jahren). Einundsiebzig Prozent (71 %) waren Spezialisten für gynäkologische Onkologie (n = 126), 22 % für allgemeine Onkologie (n = 39), 20 % für Geburtshilfe/fetomaternal Medizin (n = 35) und die restlichen 23 % hatten keine oder noch keine Spezialisierung (n = 40); bei dieser Frage waren Doppelnennungen möglich. Auf die Frage, ob die Studienteilnehmer jemals ein Zertifikat der Deutschen Gesellschaft für Minimalinvasive Chirurgie (MIC Level I, II oder III) erworben und sich damit als Experten auf dem Gebiet in der Laparoskopie qualifiziert hatten, gaben 93 Befragte (53,1 %) an, ein solches Zertifikat erhalten zu haben, 82 (47,9 %) jedoch nicht. Es existiert allerdings keine veröffentlichte Verifikation für diese festgelegten Maße der Fachkompetenz.

Von den Befragten waren 72 % Männer (n = 127) und 28 % Frauen (n = 49). Etwa die Hälfte (53 %) waren Chefarzte, weitere 42 % hatten eine leitende Position inne und die restlichen 4 % waren lediglich Fachärzte für Gynäkologie. Einundzwanzig Prozent (21 %) arbeiteten in einer Universitätsklinik (n = 37), 29 % in einem Krankenhaus der Maximalversorgung oder einem Schwerpunkt-krankenhaus (n = 52), 21 % in einem kommunalen Krankenhaus (n = 37) und 18 % in einer Privatklinik (n = 31).

Mehr als zwei Drittel der Zentren hatten bereits an chirurgischen klinischen Studien teilgenommen (ja = 67 %, nein = 33 %). Insgesamt beantworteten 82 % der Zentren die Frage nach einer aktiven Teilnahme an klinischen Studien mit «ja», d. h. sie rekrutierten aktiv Patienten für Studien. Fast zwei Drittel waren zertifizierte Zentren für gynäkologische Onkologie nach dem Zertifizierungsverfahren und den Richtlinien der Deutschen

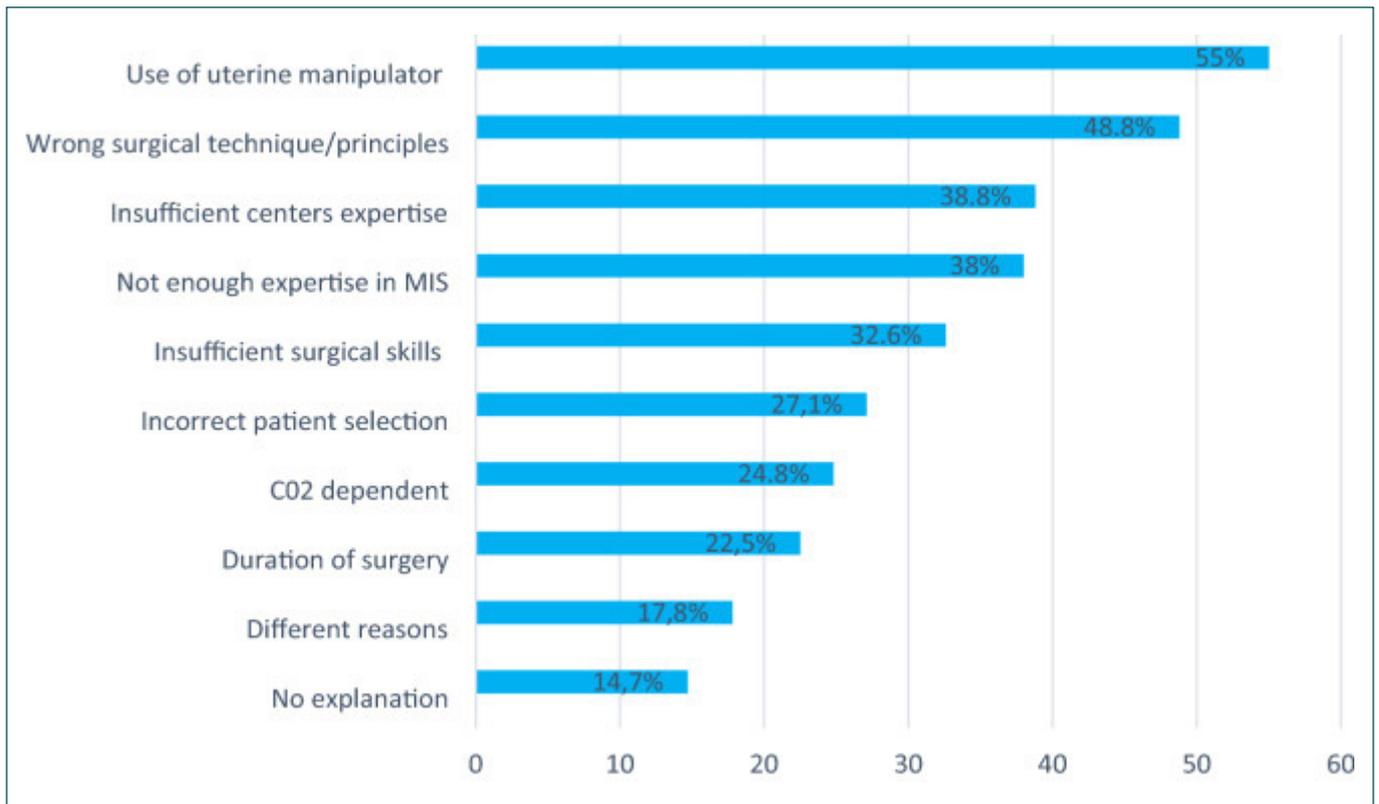
Krebsgesellschaft, wohingegen 37 % kein solches Zertifikat hatten. Die detaillierten Zahlen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Der Medianwert der pro Jahr behandelten Fälle von Zervixkarzinom lag bei 15 (Höchstwert: 120, niedrigster Wert: 0), während sich die Zahl der behandelten gynäkologischen Malignome im Median auf 93 belief.

Insgesamt führte jedes Zentrum 180 «einfache» Hysterektomien durch. Interessanterweise war die Laparotomie (54 %) die bevorzugte Operationstechnik bei Zervixkarzinom im Vergleich zu laparoskopischen (34 %), vaginalen (8 %) oder robotergestützten Verfahren (5 %).

Den meisten Teilnehmern (92,5 %) waren die Ergebnisse der LACC-Studie bereits bekannt, wohingegen nur 56 % im November 2018 die Ergebnisse der SEER-Datenbankanalyse kannten. Siebenundsechzig Prozent (67 %) der befragten deutschen Zentren waren zudem von den veröffentlichten Ergebnissen zum PFS und OS überrascht und hatten die Komplikationsrate in der MIC-Gruppe gegenüber der offen-chirurgischen Gruppe nicht erwartet. Die Qualität der LACC-Studie wurde insgesamt als «gut» bis «sehr gut» beurteilt, und nur 1,3 % stufte die Qualität als «sehr schlecht» ein. Außerdem sind die Ergebnisse der LACC-Studie nach Einschätzung von mehr als der Hälfte der Zentren auf Deutschland anwendbar und übertragbar. Zwar gaben 89 von 176 Abteilungen in Deutschland an, dass die Standardbehandlung an ihrem Zentrum nach den Ergebnissen der LACC-Studie geändert wurde (60 %), doch ist einem prozentual höheren Anteil der Abteilungen (83 %) die von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) veröffentlichte nationale Leitlinie, die eine Änderung des Standards empfiehlt, bekannt.

Darüber hinaus wurden die Zentren zu den möglichen Gründen und Erklärungen für das schlechtere Outcome der MIC-Gruppe in der LACC-Studie befragt. Die Ergebnisse der vorliegenden Befragung fielen uneinheitlich aus, Einzelheiten sind Abbildung 1 aufgeführt. Als Hauptgründe wurden insbesondere eine falsche Operationstechnik und die Verwendung eines Uterusmanipulators angegeben.



**Abb. 1.** Gründe (nach den in der Umfrage angegebenen Antwortmöglichkeiten) für das schlechtere Ergebnis in der MIS-Gruppe.

Das ungünstige Outcome für OS und PFS im MIC-Arm war bei größeren Tumoren in der LACC-Studie und der SEER-Datenbank nicht zu beobachten. Gründe hierfür waren nach Ansicht der 176 Teilnehmer dieser Befragung jedoch überwiegend das bei größeren Tumoren höhere Risiko für eine lymphogene Metastasierung (50 %) und die in früheren Stadien angewendeten «einfacheren» oder anderen chirurgischen Techniken (59 %).

Ein deutlich geringerer Anteil war allerdings bereit, die Standardbehandlung umzustellen. Um mögliche Einflussfaktoren für diese Entscheidung besser zu identifizieren und für eine bessere Unterscheidung zwischen den Gruppen, die das chirurgische Standardvorgehen mittels MIC einem empfohlenen Wechsel zur offenen Operation vorziehen, wurden mehrere logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass zertifizierte Zentren für gynäkologische Onkologie, Zentren, die aktiv an klinischen Studien teilnehmen, und Zentren mit einem größeren Volumen (Zervixkarzinomfälle pro Jahr) die chirurgische Behandlung des frühen Zervixkarzinoms eher auf die offene Operation umstellten ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,021$ ). Ebenso waren die Zentren, die die Qualität der Studie höher einstufen und die Ergebnisse für auf Deutschland übertragbar hielten, eher zu einem Wechsel bereit. Darüber hinaus wurde der Versuch unternommen, die Unterschiede zwischen Zentren, die noch nicht umgestellt haben, aber dazu tendieren, zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen, dass das Volumen des Zentrums in Bezug auf die Zahl «einfacher» Hysterektomien (mehr als 100 oder weniger als

100) signifikant mit der Bereitschaft zur Änderung des Routinevorgehens assoziiert war ( $p = 0,001$ ).

## Diskussion

Die laparoskopische oder minimalinvasive Chirurgie war bislang die Standardmethode in der Behandlung des frühen Zervixkarzinoms. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Techniken entwickelt [11]. In vielen Fällen wurden die Techniken neu definiert, um neuen anatomischen und funktionellen Erkenntnissen zur radikalen Hysterektomie Rechnung zu tragen, und um die mit der Operation verbundene Morbidität zu verringern und die Parameter der Lebensqualität zu verbessern [12, 13]. Die Ergebnisse der kürzlich veröffentlichten LACC-Studie fielen jedoch überraschend aus und standen im Gegensatz zu den Ergebnissen verschiedener anderer retrospektiver Studien, in denen die Outcomes bei MIC und offener Operation beim Zervixkarzinom verglichen wurden [14–17]. Interessanterweise war die Studie als Nicht-Unterlegenheitsstudie konzipiert, doch wurde das primäre Zielkriterium nicht erreicht. Überdies musste die Aufnahme in die Studie nach ihrem Beginn im Juni 2008 im Juni 2017 vorzeitig abgebrochen werden, nachdem der unabhängige Ausschuss für Datenüberwachung und -sicherheit Sicherheitsbedenken erhoben hatte, weil der MIC-Arm offensichtlich unterlegen war. Dennoch zeigten die LACC-Studie und weitere Untersuchungen ein schlechtes Outcome für MIC bei frühem Zervixkarzinom [18–

20]. Dieses Ergebnis fiel nicht nur für das Gesamtüberleben, sondern auch für Lokalrezidive und Fernmetastasen signifikant aus. Nach der Volltextveröffentlichung der Studien von Ramirez et al. und Melamed et al. gab es zahlreiche Kommentare [21] und kontroverse Diskussionen, doch auch viele Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Änderung des Standardvorgehens. Auch in Deutschland wurde die Studie von den führenden Studien- und Leitliniengruppen kommentiert [22]. Die vorliegende Befragung liefert erste Erkenntnisse zur Wahrnehmung der LACC-Studienergebnisse in der klinischen Praxis und repräsentiert die überwiegende Mehrheit der deutschen Zentren, die Patientinnen mit (frühem) Zervixkarzinom behandeln. Die Zentren verfügten über eine hohe Expertise und ein hohes Behandlungsvolumen und kannten – wenig überraschenderweise – die Ergebnisse der veröffentlichten Studien bereits und hatten diese nicht erwartet. Demgegenüber würde eine signifikant geringere Zahl an Krankenhäusern den Standard der chirurgischen Versorgung auf eine offene Operation umstellen. Obwohl die Qualität der LACC-Studie als «hoch» bis «sehr hoch» eingestuft wurde, scheint es an Wissen über mögliche Erklärungen für das unterlegene MIC-Outcome zu mangeln. International wurden der Einsatz eines Uterusmanipulators und mangelnde chirurgische Fähigkeiten bzw. eine falsche Patientenauswahl genannt sowie widersprüchliche histopathologische Ergebnisse und die im Vergleich zu anderen Studien sehr guten Outcome-Parameter im offen-chirurgischen Arm [23]. Die Ergebnisse der vorliegenden Befragung passen gut in dieses Bild, da von den deutschen Zentren überwiegend die gleichen Gründe angegeben wurden. Allerdings handelt es sich bei der LACC-Studie um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, die die höchsten Standards der evidenzbasierten Medizin erfüllt. Sie ist zudem bislang die weltweit größte randomisierte kontrollierte Studie zu diesem Thema, und ihre Ergebnisse werden durch weitere retrospektive Untersuchungen und nationale Datenbankanalysen gestützt. Dennoch besteht bei den Krankenhäusern, die im Rahmen der vorliegenden Befragung durch die NOGGO und AGE befragt wurden, ein großer Wunsch und Bedarf nach weiteren prospektiven Studien zur chirurgischen Behandlung des Zervixkarzinoms. Darüber hinaus laufen derzeit zwei weitere Studien, in denen die Bedeutung der MIC für das Überleben bei frühem Zervixkarzinom untersucht wird (NCT03738969 und NCT03719547).

## Schlussfolgerung

Wir befragten gynäkologische Onkologen, internistische Onkologen und Experten für minimalinvasive gynäkologische Chirurgie in Deutschland mithilfe eines digitalen Fragebogens zur Wahrnehmung der LACC-Studie zur chirurgischen Behandlung des frühen Zervixkarzinoms. Zwar gilt die LACC-Studie weithin als randomisierte kontrollierte Studie mit hoher Relevanz, doch äußerte nur die Hälfte aller Studienteilnehmer die Bereitschaft, ihre tägliche klinische und chirurgische Praxis bei der Behandlung von gynäkologischen Krebserkrankungen im Frühstadium zu ändern. Diese Bereitschaft war signifikant mit höherer Expertise und dem Ausmaß an aktiver Studienteilnahme assoziiert.

## Autorenbeiträge

R. A.: Studiendesign, Patientenrekrutierung, Erstellung und Überarbeitung der Arbeit. F. C.: Erstellung und Überarbeitung der Arbeit. R. R.: statistische Analyse. M. Z. M.: Studiendesign, finale Analyse, Erstellung des Manuskripts. B. H.: finale Analyse, Erstellung des Manuskripts. A. M.: finale Analyse, Erstellung des Manuskripts. J. S.: Studiendesign, statistische Analyse, Patientenrekrutierung, Erstellung und Überarbeitung der Arbeit.

## Finanzierung

Die Open-Access-Finanzierung wurde von Projekt DEAL ermöglicht und organisiert. Für diese Studie gab es keine weitere Finanzierung.

## Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## Lizenzangabe

Armbrust R, Chen F, Richter R, Muallem MZ, Mustea A, Holthaus B, Sehouli J. Results of a German wide survey towards current surgical approach in early stage cervical cancer NOGGO MONITOR 11. *Sci Rep.* 2021 May 7;11(1):9774.. Lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

## Anmerkung des Herausgebers

Springer Nature nimmt eine neutrale Position hinsichtlich rechtlicher Ansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten ein.

## Literatur

Die Literatur ist unter [www.karger.com/doi/10.1159/000520841](http://www.karger.com/doi/10.1159/000520841) abrufbar.